

بررسی اثر ضد دردی پراکندگی های جامد ناپروکسن در حامل کراس پوویدون و پودر میوه سنجد در مدل تست فرمالین

علیرضا محجل نایبی*، محمد برزگر جلالی، سعید پورمحمد

دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

تاریخ دریافت: ۸۷/۱۱/۲۳، تاریخ پذیرش: ۸۷/۶/۱۰

Study of analgesic effect of naproxen solid dispersions in crosspovidone and *Elaeagnus Angustifolia* fruit powder by using formalin test

Mohajjel Nayebi A. *, Barzegar Jalali M., Pourmohammad S.

Faculty of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

Received: 31 Aug. 2008, Accepted: 11 Feb 2009

Objectives: Naproxen is a poor water soluble non-steroidal analgesic and anti-inflammatory drug. Oral absorption and effectiveness of a drug can be improved by preparing solid dispersions and subsequent increase of dissolution rate. The aim of this study was to evaluate analgesic effect of solid dispersions of naproxen (1:1) in crosspovidone and *Elaeagnus Angustifolia* fruit powder by using co-grinding technique and formalin test. **Methods:** Study was carried out in male wistar rats weighing 180-200g (n=8 rats per each group). Formalin test was performed one hour after oral administration of drugs by intraplantar injection of formalin 2.5%. **Results:** Solid dispersions of naproxen in crosspovidone and *Elaeagnus Angustifolia* produced more ($P<0.001$) analgesic effect when compared with physical mixtures of naproxen with crosspovidone and *Elaeagnus Angustifolia* and pure naproxen powder. The analgesic effect of physical mixtures of naproxen with crosspovidone and *Elaeagnus Angustifolia* were not significantly different from pure naproxen powder. The analgesic effect of solid dispersion of naproxen-crosspovidone was markedly ($P<0.01$) more than of solid dispersion of naproxen- *Elaeagnus Angustifolia*. **Conclusion:** We suggest that the analgesic effect of naproxen may be increased by preparing its solid dispersions in crosspovidone and *Elaeagnus Angustifolia* fruit powder.

Key words: Naproxen; Solid dispersion; Crosspovidone; *Elaeagnus Angustifolia*; Analgesia.

زمینه و هدف: ناپروکسن یک داروی ضد درد و ضد التهاب غیر استروئیدی کم محلول در آب است. افزایش سرعت انحلال دارو با کمک پراکندگی جامد می تواند موجب افزایش جذب گوارشی و اثر بخشی آن شود. در این مطالعه پراکندگی های جامد ناپروکسن (با نسبت ۱ به ۱) در حامل کراس پوویدون و پودر میوه سنجد به روش همسایش تهیه و اثر ضد دردی آنها در مدل تست فرمالین مورد بررسی قرار گرفت. **روش ها:** مطالعه بر روی موشهای صحرایی نر ویستار در محدوده وزنی ۱۸۰-۲۰۰ گرم انجام شد (n=۸ رت در هر گروه). یک ساعت بعد از تجویز خوراکی داروها اثر ضد دردی آنها با استفاده از تزریق فرمالین ۲/۵٪ به کف پای حیوان مورد ارزیابی قرار گرفت. **یافته ها:** نتایج نشان داد که پراکندگی های جامد ناپروکسن در کراس پوویدون و سنجد در مقایسه با مخلوط های فیزیکی ناپروکسن با کراس پوویدون و سنجد و پودر خالص ناپروکسن اثر ضد دردی بیشتری ($P< ۰/۰۰۱$) ایجاد کرد. اثر ضد دردی مخلوط های فیزیکی ناپروکسن با کراس پوویدون و سنجد تفاوت معنی داری با اثر ضد دردی پودر خالص ناپروکسن نداشت. پراکندگی جامد ناپروکسن در کراس پوویدون بطور معنی دار ($P< ۰/۰۱$) بی دردی بیشتری در مقایسه با پراکندگی جامد آن در سنجد ایجاد کرد. **نتیجه گیری:** نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که اثر ضد دردی ناپروکسن با تهیه فرمولاسیون پراکندگی جامد آن در کراس پوویدون و پودر میوه سنجد افزایش می یابد.

واژه های کلیدی: ناپروکسن، پراکندگی جامد، کراس پوویدون، سنجد، بی دردی.

*Corresponding Author: Ali reza Mohajjel Nayebi, Associate professor
Faculty of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz,
Iran. Tel: +98-411-3372250; Fax: +98-411-3344798; E-mail:
nayebia@tbzmed.ac.ir

*نویسنده مسئول: علیرضا محجل نایبی، دانشیار، دانشکده داروسازی، دانشگاه
علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران، تلفن: ۰۴۱۱-۳۳۷۲۲۵۰-۳۳۴۴۷۹۸-
۰۴۱۱

۱- مقدمه

اغلب داروهای کم محلول در آب که بصورت خوراکی تجویز می شوند، باز دهی بدنی پایینی دارند که یکی از علل آن پایین بودن سرعت انحلال و در نتیجه پایین بودن میزان جذب آنها است. در جذب خوراکی داروها از دستگاه گوارشی سرعت انحلال دارو در شیره گوارشی و سرعت جذب داروی حل شده به جریان خون، از عوامل مهم موثر در بازدهی بدنی می باشند. از این رو با افزایش سرعت انحلال دارو میتوان بازدهی بدنی دارو را افزایش داد.

ناپروکسن از جمله داروهای کم محلول در آب است. این دارو از گروه مشتقات سدیم آریل استیک داروهای ضد درد و ضد التهاب غیر استروئیدی است که اغلب به منظور داروی ضد درد و ضد التهاب بکار می رود. ملح سدیم ناپروکسن در مقایسه با ناپروکسن سرعت جذب بیشتری دارد. حداکثر غلظت خونی ملح سدیم ناپروکسن و ناپروکسن به ترتیب ۱ و ۲ ساعت پس از مصرف خوراکی حاصل می شود (۱). از این رو تلاش برای دستیابی به فرمولاسیون هائی که با استفاده از آن میتوان سرعت انحلال و در نتیجه جذب گوارشی دارو را افزایش داد همواره مورد توجه بوده است.

یکی از مهمترین تکنیکهای افزایش سرعت انحلال تهیه پراکندگی های جامد (Solid dispersions) این دارو است. بررسی منابع نشان میدهد که در زمینه تهیه پراکندگی های جامد داروها از جمله ناپروکسن به منظور افزایش سرعت انحلال مطالعات کمتری صورت گرفته است. نتایج مطالعه مشابه قبلی ما که به روش برون زیستی (In vitro) و درون زیستی (In vivo) انجام شده است، نشان میدهد که با تهیه پراکندگی جامد کاربامازپین در حامل سلولز میکروکریستالی سرعت انحلال و جذب خوراکی دارو افزایش می یابد و در نتیجه اثرات ضد تشنجی آن در دو مدل تجربی بررسی تشنج افزایش می یابد (۲). در مطالعه دیگر تهیه قرص های آهسته رهش ناپروکسن با استفاده از روش پراکندگی جامد آن در پلیمر متیل سلولز مورد بررسی قرار گرفته است (۳). پراکندگی جامد ناپروکسن در حامل های پلی اتیلن گلیکول ۸۰۰۰ و ژلوسیر ۵۰/۱۳ (۴) و نیز پراکندگی جامد ناپروکسن در پلیمر های اودراجیت RS30D و RL30D (۵) از دیگر مطالعات

انجام شده در این زمینه می باشد. ولی در زمینه تهیه پراکندگی جامد این دارو در حامل های کراس پوویدون و پودر سنجد تا به حال مطالعه ای انجام نشده است. نتایج بررسی اولیه در گروه فارماسیوتیکس دانشکده داروسازی (۶) نشان میدهد که پراکندگی جامد ناپروکسن در حامل کراس پوویدون و پودر سنجد نسبت به پودر خالص آن سرعت رهش بیشتری دارد.

تهیه پراکندگی جامد می تواند به روشهای مختلف چون روش حلال (Solvent method)، حلال ذوبان (Melting Solvent method)، ته نشینی در حلال (Solvent deposition method) و روش همسایش (Co-grinding method) باشد. هدف از انجام این مطالعه بررسی اثرات ضددردی پراکندگیهای جامد داروی ناپروکسن تهیه شده به روش همسایش در حامل کراس پوویدون و پودر سنجد (تهیه شده در گروه فارماسیوتیکس دانشکده داروسازی تبریز) و مقایسه اثرات ضد دردی آن با پودر ناپروکسن می باشد. با عنایت به اینکه تزریق کف پای فرمالین درد دو فازی التهابی ایجاد می کند از این رو چون مطالعات مشابه دیگر (۷-۹) برای بررسی اثر ضد دردی از مدل تست فرمالین، بعنوان مدل درد التهابی مزمن استفاده شد. نتایج حاصل از این تحقیق میتواند در جهت حل مشکل جذب گوارشی داروی ناپروکسن جنبه های کاربردی مفیدی داشته باشد.

۲- مواد و روش ها

۲-۱: حیوانات

مطالعه بر روی موش صحرانی نر نژاد ویستار در محدوده وزنی ۱۸۰-۲۰۰ گرم انجام شد. حیوانات به طور تصادفی به گروه های هشت تائی تقسیم شدند و هر چهار حیوان در یک قفس استاندارد در سیکل روشنایی و تاریکی ۱۲ ساعته با تهویه مناسب و دمای 25 ± 3 نگهداری شدند. در تمام طول بررسی حیوانات به میزان کافی آب و مواد غذایی در دسترس داشتند. در زمان مطالعه رفتاری حیوانات ۱-۲ ساعت قبل به فضای آزمایشگاه منتقل شدند تا نسبت به شرایط فضای آزمایشگاه سازگاری حاصل شود.

۲-۲: مواد

ناپروکسن (پارس دارو، ایران)، کراس پوویدون (BASF, Germany)، سنجد (محصول استان آذربایجان شرقی، ایران)، الکل ۹۶٪ (کارخانه بییدستان، ایران)، فرمالین (Merck, Germany)

۲-۳: تهیه پراکندگی جامد ناپروکسن به روش همسایش

در این مطالعه از پراکندگی های جامد ناپروکسن در حامل کراس پوویدون و پودر میوه سنجد که قبلاً به روش همسایش در گروه فارماسیوتیکس دانشکده تهیه شده بودند استفاده شد. نحوه تهیه پراکندگی جامد بدین ترتیب بود که ناپروکسن و حامل (کراس پوویدون و یا سنجد) به نسبت ۱ به ۱ (مجموع وزن دارو و حامل ۵ گرم) در دستگاه آسیاب گلوله ای ریخته و در دور ۴۰۰ دور دقیقه به مدت ۲ ساعت آسیاب شدند. برای تهیه پودر میوه سنجد یخش خوراکی آن از هسته جدا و به مدت یک ساعت در آون ۴۰ درجه قرار داده شد تا رطوبت آن خارج و کاملاً خشک گردد. سپس پودر ناپروکسن و حامل ها بطور جداگانه از الک عبور داده شدند و ذراتی که از الک نمره ۶۰ عبور کرده و روی الک نمره ۷۰ مانده بود جمع آوری شد. سپس مقادیر معینی از ناپروکسن و هریک از حامل ها (به نسبت ۱ به ۱) در داخل یک بطری به روش غلطاندن مخلوط شدند.

۲-۴: تست فرمالین

برای ارزیابی درد مزمن از تست فرمالین طبق روش Dubuisson and Dennis 1977 استفاده شد (۱۰). همه آزمونها در فاصله ۱۰ صبح تا ۴ بعد از ظهر و در دمای آزمایشگاه (۲۵-۲۱ °C) و در شرایط آرام و بدون استرس و با توجه به تطابق نیم تا یک ساعته حیوان با محیط آزمایشگاه انجام می شد. بعد از تطابق ۵۰ میکرو لیتر از محلول فرمالین ۲/۵٪ با سرنگ انسولین به زیر جلد کف پای چپ حیوان تزریق می گردید. جهت ثبت رفتارهای مربوط به درد بلافاصله بعد از تزریق فرمالین، حیوان در محفظه مخصوص تست از جنس پلاستی گلاس با ابعاد ۲۰ x ۲۵ x ۴۰ قرار داده می شد. در قسمت پائین محفظه آینه ای با زاویه تقریباً ۴۵ درجه قرار داده می شد تا حرکات حیوان بطور کامل قابل ردیابی باشد. رفتارهای مربوط به درد به مدت ۶۰ دقیقه به روش زیر ثبت می شود:

هر ۱۵ ثانیه عکس العمل حیوان به درد رابه شکل کمیت های ۰، ۱، ۲ و ۳ ثبت می کنیم.

۰ = حیوان پای تزریق شده را کاملاً روی زمین میگذارد و به آن تکیه می کند.

۱ = حیوان پای تزریق شده را به آهستگی و بطور ناقص روی زمین میگذارد و به آن تکیه می کند

۲ = حیوان از شدت درد پای تزریق شده را بالا نگه میدارد

۳ = حیوان پای تزریق شده را از شدت درد تکان می دهد و یا می لیسد.

میانگین پاسخ به درد در ۵ دقیقه اول (فاز اول) و دقیقه ۶۰-۲۰ (فاز دوم) برای n موش محاسبه شده و Pain Score خوانده می شود.

۲-۵: روش تجزیه و تحلیل آماری داده ها

نتایج حاصل از تست فرمالین به صورت Mean±SEM بیان شده اند. برای مقایسه تفاوت بین میانگین داده ها (بیش دو گروه) از آزمون Parametric ordinary ANOVA استفاده شد و در صورت وجود اختلاف معنی دار از پس آزمون Student-Newman Keuls استفاده شد. برای مقایسه تفاوت آماری بین دو گروه از آزمون Unpaired t-test استفاده شد. در تمام آزمون های آماری ۰/۰۵ < P معنی دار در نظر گرفته شد. تعداد حیوانات در هر گروه ۸ سر (n= 8 rat per each group) بود

۳- نتایج

۳-۱: بررسی اثر ضددردی ناپروکسن، کراس پوویدون و پودر میوه سنجد

در چهار گروه ۸ تائی از حیوانات به ترتیب ناپروکسن (۲۰ mg/kg/2ml)، کراس پوویدون (۲۰ mg/kg/2ml)، سنجد (۲۰ mg/kg/2ml) و نرمال سالین (۲ml) به روش خوراکی از طریق گاوژ خورنده شد و یک ساعت بعد عکس العمل به درد به روش آزمون فرمالین (توضیح داده شده در فوق) مورد ارزیابی قرار گرفت. نتایج نشان داد که ناپروکسن در دوز مورد نظر اثر ضددردی معنی داری (P< ۰/۰۰۱) دارد در حالیکه حامل های کراس پوویدون و سنجد در همان مقادیر فاقد اثر ضد دردی هستند (شکل ۱).

۳-۲: بررسی اثر ضددردی مخلوط فیزیکی کراس پوویدون و ناپروکسن

به یک گروه ۸ تائی از حیوانات مخلوط فیزیکی کراس پوویدون و ناپروکسن با دوز ۲۰ mg/kg در

بنا به نتایج بدست آمده مخلوط فیزیکی ناپروکسن-سنجد مشابه ناپروکسن بی دردی ایجاد کرد ($P < 0/001$) ولی در بی دردی ایجاد شده بین این دو گروه تفاوت آماری معنی داری مشاهده نگردید (شکل ۴).

۳-۵: مطالعه اثرات ضددردی فرمولاسیون

پراکنندگی جامد ناپروکسن در حامل پودر سنجد
به یک گروه از رتهای نر فرمولاسیون پراکنندگی جامد ناپروکسن در حامل پودر سنجد با دوز 20 mg/kg در حجم 2 ml و به روش خوراکی تجویز و ۱ ساعت بعد پاسخ رفتاری آنها با استفاده از تست فرمالین ثبت شد. نتایج نشان میدهد که پراکنندگی جامد ناپروکسن و سنجد بی دردی بیشتری ($P < 0/001$) در مقایسه با سنجد ایجاد می کند (شکل ۵).

۳-۶: مقایسه اثر ضددردی پراکنندگی جامد

ناپروکسن-کراس پوویدون با ناپروکسن-سنجد
شکل ۶ بی دردی حاصل از دوز یکسان دو فرمولاسیون پراکنندگی جامد در حامل های کراس پوویدون و سنجد را نشان میدهد. مقایسه اثرات این دو فرمولاسیون نشان داد که پراکنندگی جامد دارو در کراس پوویدون بی دردی بیشتری ($P < 0/001$) در مقایسه با پراکنندگی دارو در حامل سنجد دارد.

حجم 2 ml و به روش خوراکی تجویز و ۱ ساعت بعد پاسخ رفتاری آنها با استفاده از تست فرمالین بررسی شد. نتایج نشان داد که مخلوط فیزیکی کراس پوویدون و ناپروکسن همچون گروه دریافت کننده ناپروکسن با دوز 20 mg/kg بی دردی در فاز دو تست فرمالین ایجاد می کند ولی بین اثر بی دردی مخلوط فیزیکی کراس پوویدون و ناپروکسن با ناپروکسن به تنهایی، تفاوت معنی داری مشاهده نشد (شکل ۲).

۳-۳: بررسی اثر ضددردی پراکنندگی جامد

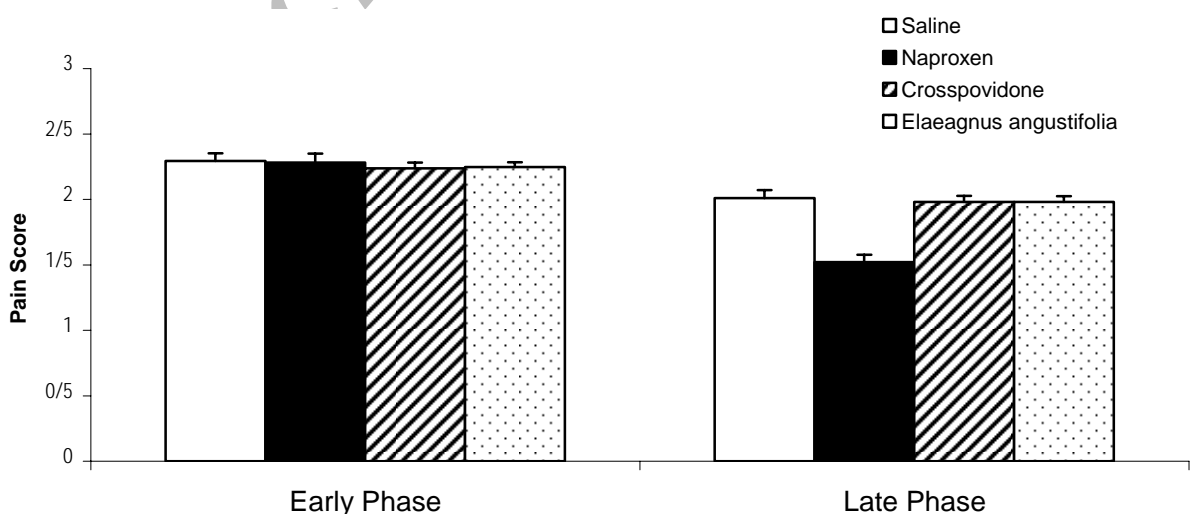
ناپروکسن در حامل کراس پوویدون

اثر ضد دردی فرمولاسیون پراکنندگی جامد ناپروکسن در حامل کراس پوویدون با دوز خوراکی 20 mg/kg در حجم 2 ml در یک گروه از حیوانات مورد بررسی قرار گرفت. نتایج بدست آمده نشان داد که پراکنندگی جامد دارو در کراس پوویدون اثر ضد دردی بیشتری ($P < 0/001$) در مقایسه با ناپروکسن ایجاد میکند (شکل ۳).

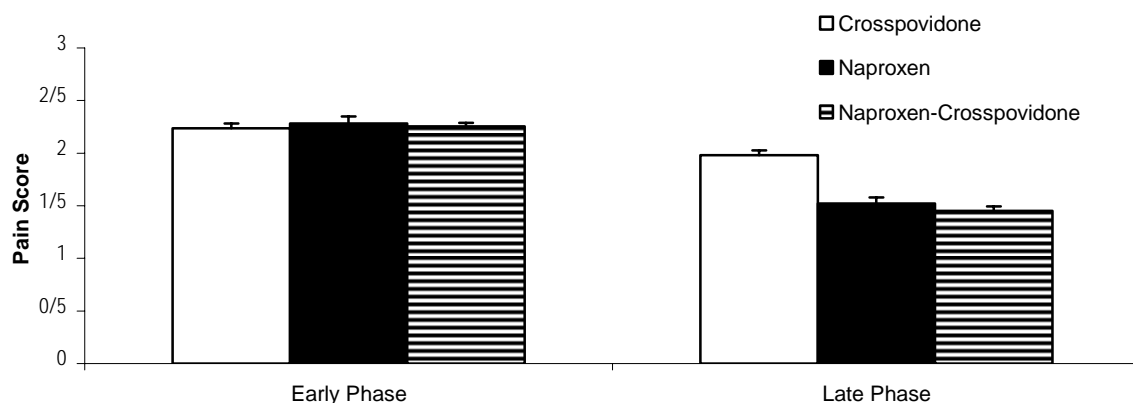
۳-۴: مطالعه اثرات ضددردی مخلوط فیزیکی

پودر سنجد و ناپروکسن

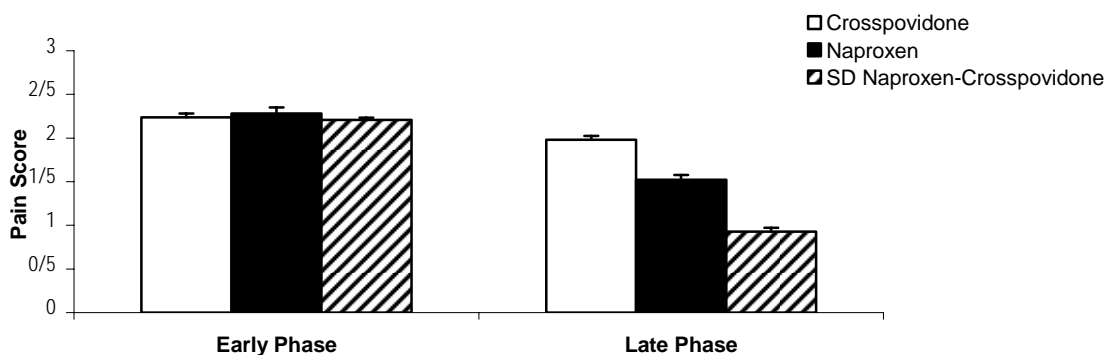
به یک گروه از رتهای نر مخلوط فیزیکی پودر سنجد و ناپروکسن با دوز 20 mg/kg در حجم 2 ml و به روش خوراکی تجویز و ۱ ساعت بعد پاسخ رفتاری آنها با استفاده از تست فرمالین ثبت شد.



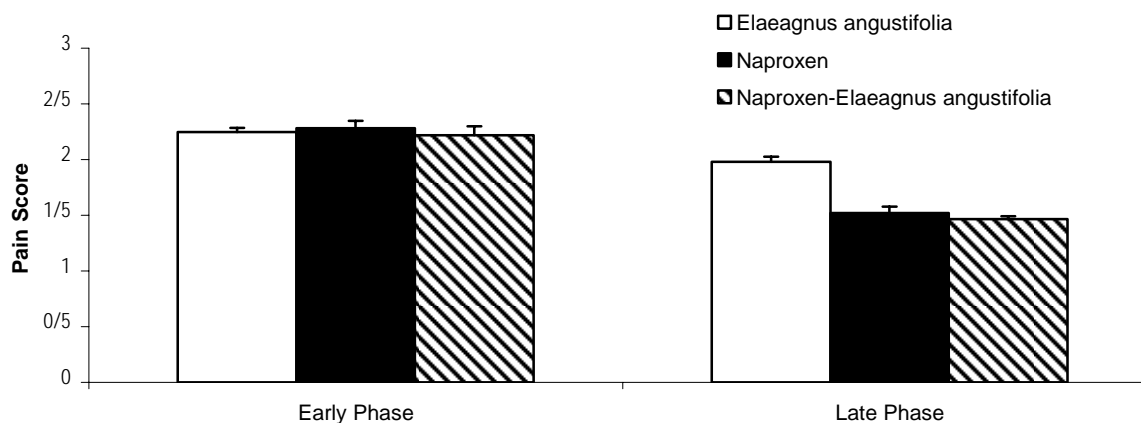
شکل ۱. اثر دوز خوراکی ناپروکسن (20 mg/kg/2ml)، کراس پوویدون (20 mg/kg/2ml) و سنجد (20 mg/kg/2ml) بر آزمون فرمالین. نتایج به شکل $\text{Mean} \pm \text{sem}$ نشان داده شده اند ($n=8$) و با استفاده از آزمون Parametric ordinary ANOVA و پس آزمون Student-Newman Keuls آنالیز شده اند. ($P < 0/001$) در مقایسه با گروه کنترل (دریافت کننده سالین)



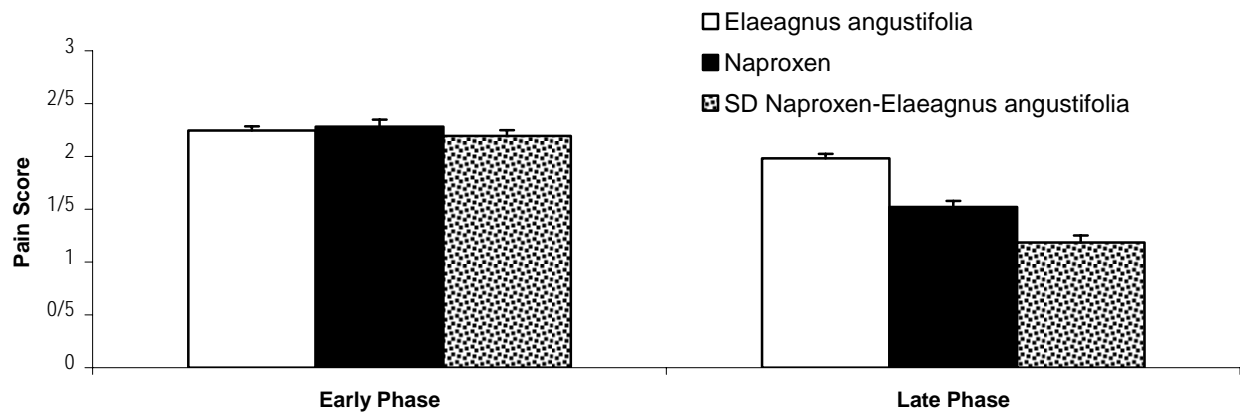
شکل ۲. اثر دوز خوراکی ۲۰mg/kg مخلوط فیزیکی ناپروکسن-کراس پویدون به نسبت ۱ به ۱ در حامل نرمال سالین برآزمون فرمالین. نتایج به شکل Mean \pm sem نشان داده شده اند (n=8)، و با استفاده از آزمون Parametric ordinary ANOVA و پس آزمون Student-Newman Keuls آنالیز شده اند. ($P < 0.001$) در مقایسه با گروه کراس پویدون.



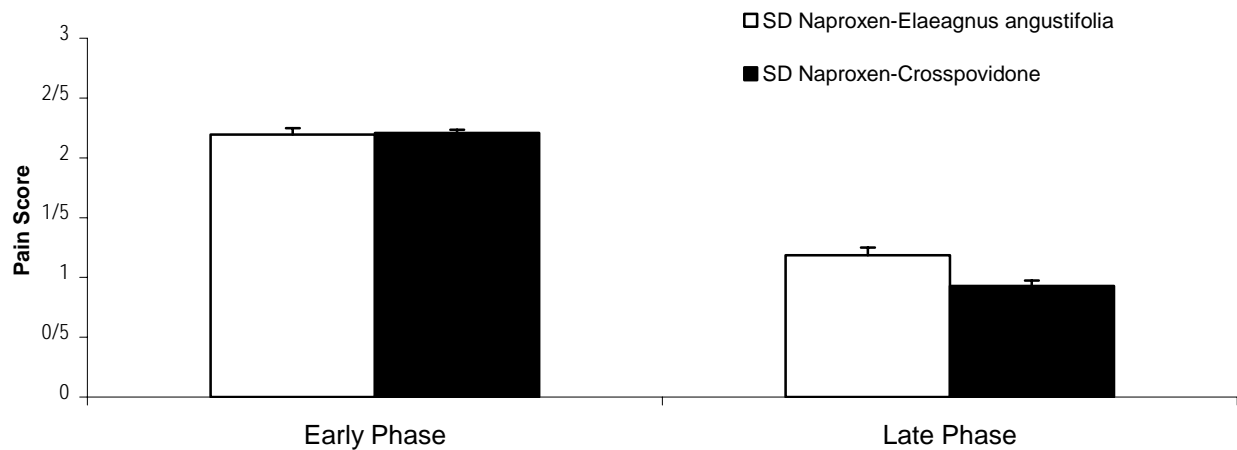
شکل ۳. اثر دوز خوراکی ۲۰mg/kg پراکندگی جامد ناپروکسن-کراس پویدون به نسبت ۱ به ۱ در حامل نرمال سالین برآزمون فرمالین. نتایج به شکل Mean \pm sem نشان داده شده اند (n=8)، و با استفاده از آزمون Parametric ordinary ANOVA و پس آزمون Student-Newman Keuls آنالیز شده اند. $P < 0.001$ در مقایسه با گروه کراس پویدون. $P < 0.001$ در مقایسه با گروه کراس پویدون و ناپروکسن. SD=پراکندگی جامد.



شکل ۴. اثر دوز خوراکی ۲۰mg/kg مخلوط فیزیکی ناپروکسن-سنجد به نسبت ۱ به ۱ در حامل نرمال سالین برآزمون فرمالین. نتایج به شکل Mean \pm sem نشان داده شده اند (n=8)، و با استفاده از آزمون Parametric ordinary ANOVA و پس آزمون Student-Newman Keuls آنالیز شده اند. ($P < 0.001$) در مقایسه با گروه سنجد (Elaeagnus Angustifolia).



شکل ۵. اثر دوز خوراکی ۲۰mg/kg پراکندگی جامد ناپروکسن-سنجد به نسبت ۱ به ۱ در حامل نرمال سالیین برآزمون فرمالین. نتایج به شکل Mean \pm sem نشان داده شده اند. (n=8) و با استفاده از آزمون Parametric ordinary ANOVA و پس آزمون Student-Newman Keuls آنالیز شده اند. $P < 0.001$ ***a درمقایسه با گروه سنجد. $P < 0.001$ ***b درمقایسه با گروه سنجد و ناپروکسن. SD=پراکندگی جامد



شکل ۶. مقایسه اثر دوز خوراکی ۲۰mg/kg دو فرمولاسیون پراکندگی جامد ناپروکسن در حامل های کراس پویدون و سنجد. نتایج به شکل Mean \pm sem نشان داده شده اند (n=8) و با استفاده از آزمون آماری Unpaired t-test آنالیز شده اند. $P < 0.01$ ** درمقایسه با گروه پراکندگی جامد ناپروکسن-سنجد. SD=پراکندگی جامد

توان به پخش یکنواخت تر دارو و حامل در پراکندگی های جامد نسبت به مخلوط های فیزیکی دانست. این عامل باعث افزایش سرعت تر شدن، جلوگیری از تجمع ذرات دارو، افزایش سطح تماس دارو با محیط و در نتیجه افزایش سرعت انحلال می شود. همچنین سرعت انحلال پراکندگی جامد ناپروکسن در کراس پویدون به مراتب بیشتر از پراکندگی جامد آن در پودر سنجد گزارش شده است (۶) و این امر می تواند ناشی از قابلیت اختلاط بهتر، هیدروفیلیته بالاتر و قابلیت جذب بالاتر آب توسط پودر کراس پویدون نسبت به سنجد باشد.

نتایج مطالعه ما نشان می دهد که با تجویز خوراکی پودر ناپروکسن تفاوت معنی داری در فاز دوم تست فرمالین

۴-بحث

در این مطالعه که به روش In vivo انجام شد اثر پراکندگی های جامد ناپروکسن در حامل های کراس پویدون و پودر میوه سنجد مورد بررسی قرار گرفت. نتایج تحقیقات قبلی نشان می دهد که سرعت انحلال ناپروکسن از مخلوط های فیزیکی ناپروکسن-سنجد و ناپروکسن-کراس پویدون اختلاف قابل ملاحظه ای با پودر خالص ناپروکسن ندارد در حالیکه سرعت انحلال دارو از پراکندگی های جامد ناپروکسن در حامل کراس پویدون بیشتر از سرعت انحلال از پراکندگی جامد آن در سنجد است (۶). با توجه به یکسان بودن میزان حامل در هر دو فرم (مخلوط های فیزیکی و پراکندگی های جامد)، اختلاف در میزان سرعت انحلال را می

پراکندگی جامد در حامل های کراس پویدون و سنجد نشان میدهد که پراکندگی جامد دارو در حامل کراس پویدون نسبت به سنجد بی دردی بیشتری ایجاد می کند. با توجه به اینکه کراس پویدون نسبت به سنجد هیدروفیلیسیتی و قدرت جذب آب بالائی دارد لذا این فرمولاسیون از سرعت انحلال بالائی برخوردار است و این امر احتمالاً موجب ایجاد سطوح خونی بالا و در نتیجه اثرات ضددردی بیشتر می گردد. به منظور حصول اطمینان بیشتر و قطعی از تغییر کینتیک ناپروکسن در فرمولاسیونهای پراکندگی جامد تهیه شده نسبت به پودر خالص دارو، پیشنهاد می شود که در مطالعه *In vivo* بعدی تغییرات سطح خونی دارو نیز مورد بررسی قرار گیرد.

۵- نتیجه گیری

نتایج مطالعه ما نشان میدهد که پراکندگی جامد ناپروکسن در کراس پویدون و پودر میوه سنجد باعث افزایش اثر ضد دردی ناپروکسن می شود. همچنین پراکندگی جامد دارو در حامل کراس پویدون اثر ضددردی بیشتری نسبت به پراکندگی جامد در حامل سنجد داشت از این رو با تهیه پراکندگی های جامد ناپروکسن در کراس پویدون میتوان سرعت جذب و در نتیجه اثرات بی دردی آن را بهبود داد.

۶- تشکر و قدردانی

بدینوسیله از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تبریز که با حمایت مالی خود در قالب طرح پژوهشی ما را در انجام این تحقیق یاری نمودند صمیمانه تشکر می نمایم.

نسبت به گروه کنترل (نرمال سالین) دیده می شود (شکل ۱). بنابر این مطابق انتظار میتوان گفت که این دارو در دوز بکار رفته بر روی دردهای التهابی مزمن موثر است. از آنجاکه در این بررسی هدف مطالعه اثر ضددردی فرمولاسیون های پراکندگی جامد ناپروکسن در حامل های کراس پویدون و پودر میوه سنجد بود لذا برای مشخص شدن اثرات آنها، اثر حامل ها به تنهایی نیز مورد بررسی قرار گرفت. بنا به نتایج بدست آمده، هیچ یک از حامل ها در دوزهای برابر با دوز بکار رفته ناپروکسن، اثری بر روی تست فرمالین نداشتند. مخلوط فیزیکی ناپروکسن با کراس پویدون و نیز مخلوط فیزیکی ناپروکسن و پودر میوه سنجد در دوز های برابر با پودر خالص ناپروکسن بی دردی در فاز دو تست فرمالین ایجاد نمودند و همانطوری که از شکلهای ۴ و ۶ مشخص است بیدردی ایجاد شده در حد پودر خالص ناپروکسن می باشد. لذا می توان گفت که مخلوط های فیزیکی هیچگونه تغییری در اثرات بی دردی ناپروکسن ایجاد نمی کنند، از این رو نتایج مطالعه ما با نتایج مطالعه *In vitro* قبلی که نشان دهنده عدم وجود تفاوت معنی دار در سرعت ریلیز دارو از مخلوهای فیزیکی مورد نظر است، مطابقت دارد. پراکندگی جامد ناپروکسن در حامل های کراس پویدون و سنجد (شکلهای ۵ و ۷) بی دردی در فاز دو تست فرمالین ایجاد کردند که بی دردی ایجاد شده در مقایسه با پودر خالص ناپروکسن بطور معنی داری بیشتر بود. با توجه به اینکه پراکندگی جامد دارو در حامل های مورد نظر باعث افزایش سرعت انحلال دارو می گردد (۶) لذا احتمالاً بدلیل افزایش سرعت جذب و ایجاد سطح خونی بالا اثر ضد دردی دارو افزایش می یابد. مقایسه بی دردی ایجاد شده از

References

1. Toothaker R.D, Barker S.H, Gillen M.V, Helsing S.A, Kindberg C.G, Hunt T.L, Powell J.H; Absence of pharmacokinetic interaction between orally co-administered naproxen sodium and diphenhydramine hydrochloride. *Biopharm. Drug Dispos.*, 2000, 21: 229-223.
2. Barzegar-Jalali M., Mohajjel Nayebi A., Valizadeh H., Hanaee J., Barzegar-Jalali A., Adibkia K., Anoush M., Sistanizad M. Evaluation of in vitro-in vivo correlation and anticonvulsive effect of carbamazepine after co-grinding with microcrystalline cellulose. *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.*, 2006, 9: 307-316.
3. Igbal Z., Babar A., Ashraf M. Controlled-release naproxen using micronized ethy cellulose by wet-granulation and solid-dispersion method. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 2002, 28: 129-34.
4. Gupta M.K., Boggar R.H., Goldman D., Tseng Y.C. Mechanism for further enhancement in drug dissolution from solid-dispersion granules upon storage. *Pharm. Dev. Technol.*, 2002, 7: 103-112.
5. Ho C., Hwang G.C. Development of extended-release solid dispersions of non-steroidal anti-inflammatory drugs with aqueous polymeric dispersions: optimization of drug release via a curve-fitting technique. *Pharm. Res.*, 1992, 9: 206-210.

-
6. Atapour N. Formulation of solid-dispersions of naproxen and study of their physicochemical properties. Faculty of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences, MD thesis, 1384, No: 3217.
 7. Nayebi A.M., Rezazadeh H. Involvement of serotonergic mechanism in analgesia by castration and flutamide, a testosterone antagonist, in the rat formalin test. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 2004, 77: 9-14.
 8. Nayebi A.R., Hassanpour M., Rezazadeh H. Effect of chronic and acute administration of fluoxetine and its additive effect with morphine on the behavioural response in the formalin test in rats. *J. Pharm. Pharmacol.*, 2001, 53: 219-25.
 9. Nayebi A.R., Ahmadiani A. Involvement of the spinal serotonergic system in analgesia produced by castration. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1999, 64: 467-71.
 10. Dubuisson D., Dennis S.G. The formalin test: a quantitation study of the analgesic effects of morphine, meperidine and brain stem stimulation in rats and cats. *Pain*, 1977, 4: 161-74.

Archive of SID